

Arthrites juvéniles idiopathiques

II. Traitement et pronostic*

Une large place est faite aux traitements adjuvants, à la kinésithérapie, à la prévention des effets indésirables des corticoïdes et aux mesures d'accompagnement familial et scolaire. Les formes les plus graves bénéficient de l'utilisation du méthotrexate et des anti-TNF α , toutefois la moitié des enfants ont toujours une maladie active à l'âge adulte.

**Pierre Quartier
Anne-Marie Prieur***

TRAITEMENT

Conditions d'une prise en charge optimale

La prise en charge d'un enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique doit être pluridisciplinaire, avec une équipe pédiatrique formée à ces pathologies, en particulier dans les formes sévères. Le pédiatre rhumatologue doit travailler en collaboration étroite avec le médecin traitant, des intervenants paramédicaux expérimentés (kinésithérapeutes, infirmiers...), un chirurgien orthopédiste pédiatre, et les autres spécialistes pédiatres si besoin (endocrinologue, nutritionniste, ophtalmologiste, psychologue...). Le retentissement de la maladie et les conditions familiales et sociales doivent être éva-

luées afin de mettre en œuvre, éventuellement, une scolarité aménagée ou un séjour en centre spécialisé permettant à l'enfant de bénéficier d'une prise en charge médicale et fonctionnelle de qualité. L'enfant lui-même et ses parents doivent être associés activement au projet thérapeutique. Certaines associations de patients** et familles de malades peuvent également apporter une aide précieuse.

Traitements médicamenteux

Formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique

Elles requièrent une approche thérapeutique particulière.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et, chez le petit enfant, l'aspirine sont le traitement de première intention. L'aspirine doit être donnée à des doses de l'ordre de 80 à 100 mg/kg/j réparties en 6 prises toutes les 4 heures, sans dépasser 3 g/j

et en étant attentif aux manifestations d'intolérance (acouphènes, troubles du comportement en lien avec une acidose métabolique, hémorragie digestive, cytolyse, voire insuffisance hépatique). La salicylémie, mesurée 2 heures après une prise d'aspirine dès la deuxième semaine de traitement, ne doit pas dépasser 200 mg/L. Si le contrôle de la maladie est obtenu, au moins partiellement, avec des salicylémies plus basses, l'augmentation des doses n'est pas absolument nécessaire. Le naproxène et l'ibuprofène utilisés à des doses de l'ordre de 30 mg/kg/j en 2 ou 3 prises quotidiennes, voire l'indométacine chez l'enfant plus grand

* La première partie de cet article « Arthrites juvéniles idiopathiques » I. Les différentes formes cliniques » est paru dans le n° 11 du 15 juin 2007, pp. 1171-8.

** <http://www.kourir.org>
L'association Kourir regroupe les parents d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique et autres maladies rhumatismales de l'enfant.



* Unité d'immunologie-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de référence national labellisé « Arthrites juvéniles », hôpital Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15. Courriel : quartier@necker.fr ; anne-marie.prieur@nck.aphp.fr

Syndrome d'activation macrophagique
Surtout dans les formes systémiques

Facteurs déclenchants	■ Modification thérapeutique ■ Anti-inflammatoires stéroïdiens (aspirine) ■ Salazopyrine, sels d'or, D pénicillamine, rarement méthotrexate ■ Infection intercurrente: virus, organismes intracellulaires
Signes cliniques	■ Fièvre, troubles neurologiques (vertiges, somnolence) ■ Ecchymoses, hépato-splénomégalie, ictère ■ Amélioration articulaire
Biologie	■ Leucocytes normaux ou abaissés ■ Plaquettes normales ou diminuées ■ Vitesse de sédimentation brusquement ralentie ■ Augmentation des transaminases ■ Augmentation des triglycérides ■ Hémophagocytose sur le frottis médullaire
Traitement	■ Suppression du facteur déclenchant ■ Hospitalisation d'urgence ■ Traitement rapide (corticoïdes à dose élevée, ciclosporine A...)

Tableau

à la dose de 3 mg/kg/j en 2 ou 3 prises, sont une alternative privilégiée par beaucoup d'entre nous. L'efficacité est jugée sur l'effet antalgique, souvent obtenu en quelques jours, et antipyrétique (au moins partiel) qui se manifeste généralement en moins de 2 semaines. Le syndrome inflammatoire clinique (signes systémiques) et biologique peut en revanche mettre plusieurs mois à se normaliser et le traitement ne doit pas être modifié pour autant.

L'utilisation de bolus intraveineux de méthylprednisolone est recommandée par certains dès la phase initiale de la maladie en cas d'atteinte polyarticulaire et/ou de signes systémiques marqués, après avoir exclu les diagnostics différentiels que sont les maladies infectieuses et les néoplasies. Cette approche thérapeutique n'est concevable qu'après évaluation dans un service expérimenté pour ce type de pathologie.

La corticothérapie générale est utilisée d'emblée en cas de localisation viscérale ou séreuse sévère, en particulier péricardique notable, ou secon-

dairement en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'aspirine ou aux AINS. La prednisone est généralement commencée à la dose de 2 mg/kg/j, parfois à une dose plus faible en maintenant l'aspirine ou un AINS lorsque ce premier traitement a eu un effet même modeste. Il est rare chez l'enfant d'être limité par une mauvaise tolérance digestive de l'association AINS-corticoïdes. Cependant, l'enfant et ses parents doivent être informés de ce risque, et il est parfois nécessaire de prescrire également un antiacide gastrique. Une fois l'efficacité clinique obtenue, la dégression de la corticothérapie doit être très progressive, sur plusieurs mois.

Le méthotrexate peut avoir une certaine efficacité, souvent limitée cependant, dans les formes systémiques avec atteinte polyarticulaire, à une dose de 0,6 à 1 mg/kg/semaine (sans dépasser 30 mg/semaine) en une administration orale ou une injection sous-cutanée hebdomadaire. Les autres traitements de seconde ligne, classiques, sont au mieux aussi efficaces et souvent plus toxiques que le métho-

trexate. Sulfasalazine et sels d'or sont à proscrire dans cette indication du fait d'un risque élevé de survenue d'un syndrome d'activation macrophagique (v. tableau).

Les anti-TNF α (*anti-tumour necrosis factor α*) sont actuellement réservés aux patients ayant une atteinte polyarticulaire et un échec ou une intolérance au méthotrexate. Dans notre expérience, ils sont peu efficaces dans la forme systémique.¹ Une approche thérapeutique encore plus récente et prometteuse vise à neutraliser l'action de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6) ou l'IL-1, qui pourraient jouer un rôle majeur dans la survenue des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques de la maladie.² Certains patients ont été traités avec succès par le thalidomide.³ Enfin, quelques patients atteints de formes particulièrement sévères ont reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce traitement est encore expérimental et ne peut être discuté qu'en cas d'impasse thérapeutique absolue.

Formes sans signes systémiques

Dans ces formes, les AINS sont le traitement médicamenteux de première intention.

La corticothérapie générale peut être justifiée, à un stade précoce, par l'intensité des douleurs ou la sévérité de l'atteinte articulaire, tout particulièrement dans les formes polyarticulaires avec facteur rhumatoïde de l'adolescente. Certaines équipes utilisent également des perfusions intraveineuses de méthylprednisolone dans les formes les plus sévères.

Dans les formes polyarticulaires, les formes oligoarticulaires étendues ou en cas d'uvéite incontrôlée par les traitements locaux, le méthotrexate est le traitement de seconde ligne de référence. Il doit être administré à une dose hebdomadaire de 0,6 à 1 mg/kg (sans dépasser 30 ou 40 mg). Les formes oligoarticulaires étendues ont le meilleur taux de réponse au métho-

trexate.⁴ La sulfasalazine pourrait être plus efficace dans les arthrites juvéniles idiopathiques associées aux entésopathies avec atteinte articulaire axiale, à l'image de ce qui est observé dans la spondylarthrite ankylosante de l'adulte.

Les anti-TNF α sont indiqués quand le méthotrexate n'est pas toléré ou ne permet pas un contrôle satisfaisant d'une atteinte polyarticulaire.⁵ Seul l'étanercept (Enbrel) a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication en pédiatrie, à la dose de 0,4 mg/kg (maximum 25 mg) par injection avec deux injections sous-cutanées hebdomadaires, sachant qu'une administration hebdomadaire pourrait être aussi efficace chez de nombreux patients. Cette efficacité n'est, cependant, que suspensive. Bien que la tolérance à ce traitement soit globalement très bonne, divers effets secondaires ont été observés, dont des infections, des cytopénies transitoires, des troubles psychiatriques, des atteintes neurologiques démyélinisantes, réversibles le plus souvent à l'arrêt du traitement, et

quelques manifestations auto-immunes. Des anticorps monoclonaux anti-TNF α tels que l'infliximab (Remicade) ou l'adalimumab (Humira) sont en cours de validation pour cette indication en pédiatrie.

Traitements associés

Traitement locaux

Les infiltrations articulaires par hexacétone de triamcinolone (Hexatrione), pratiquées dans des conditions de stricte asepsie au niveau d'articulations avec épanchement synovial franc et limitation du jeu articulaire, permettent souvent de traiter efficacement l'inflammation articulaire. Le traitement des uvéites est au mieux assuré par les collyres corticoïdes dont l'indication est donnée par l'ophtalmologiste.

Le traitement des articulations : le recours à des interventions chirurgicales conservatrices (synovectomie sous arthroscopie, ténocapsulotomies, ostéotomies), ou reconstructrices (prothèses) doit être discuté au cas par cas.

La kinésithérapie est indiquée dès qu'une atteinte articulaire menace le pronostic fonctionnel. Les séances de kinésithérapie, quotidiennes ou pluri-hebdomadaires, doivent être réalisées par un kinésithérapeute expérimenté. L'utilisation de moyens physiques de réchauffement, de bains chauds en particulier, préalablement à la séance de kinésithérapie est recommandée. L'utilisation d'orthèses est souvent nécessaire, en particulier la nuit et lors des poussées inflammatoires de la maladie, pour lutter contre les attitudes vicieuses. Dans certains cas, un séjour temporaire en centre spécialisé peut être nécessaire. La pratique par le patient d'activités physiques telles que la bicyclette et la natation (en piscine suffisamment chaude) doit être encouragée en dehors des poussées de la maladie.

Prévention des effets secondaires de la corticothérapie. L'administration d'hormone de croissance recombinante humaine a permis un certain degré de rattrapage statural chez des enfants corticodépendants.⁶ La survenue d'une cassure de la courbe sta-

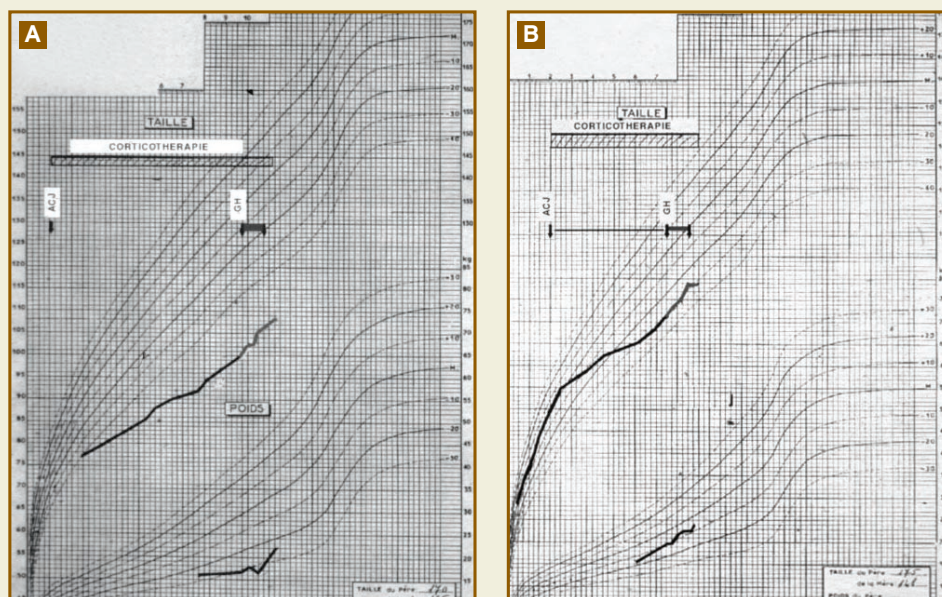


Figure Courbe de croissance d'un enfant ayant une arthrite juvénile idiopathique.

A. Retentissement sur la courbe de croissance de la corticothérapie générale.

B. Effet du traitement par hormone de croissance.

turale chez un enfant non pubère et dépendant encore d'une corticothérapie générale de plus d'un an doit faire discuter ce type de traitement dont l'utilisation dans cette indication n'est cependant pas encore validée (*v. figure*). Par ailleurs, les biphosphonates pourraient être un appoint thérapeutique important pour prévenir les complications liées à l'ostéoporose induite par la persistance pendant plusieurs années chez certains patients d'une maladie inflammatoire et d'une corticothérapie générale, mais, là encore, non validés en pédiatrie. Un régime diététique rigoureux réduisant les sucres rapides et les sucres lents permet de réduire la prise de poids souvent associée à la survenue de vergetures indélébiles. Le régime sans sel strict n'est pas impératif chez l'enfant.

Enfin, une attention particulière doit être apportée aux traitements antalgiques (les médicaments à activité anti-inflammatoire étant à cet égard souvent plus efficaces que les antalgiques classiques), aux mesures d'accompagnement psychologique et à toutes les dispositions qui favorisent le maintien d'une vie sociale, familiale et scolaire satisfaisante.

PRONOSTIC ET DEVENIR A LONG TERME

Complications

Dans l'enfance, les complications liées aux traitements représentent la principale cause de mise en jeu du pronostic vital. Il peut s'agir de complications infectieuses favorisées par la corticothérapie générale et les divers traitements immunosuppresseurs. Elles sont actuellement exceptionnelles mais doivent rester constamment à l'esprit, car elles peuvent survenir de façon imprévisible. Par ailleurs, les patients atteints de formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique sont particulièrement susceptibles au risque de syndrome d'activation macrophagique (*v. tableau*), ce dernier pouvant être déclenché par une infection ou par l'ex-

position à des médicaments tels que la sulfasalazine ou les sels d'or, plus rarement le méthotrexate ou les AINS.⁷ Le diagnostic d'un syndrome d'activation macrophagique doit entraîner une hospitalisation et un traitement d'urgence par corticothérapie à dose élevée éventuellement associé à la ciclosporine A (de 3 à 5 mg/kg/j).⁸

L'amylose viscérale secondaire AA est une complication très rare des formes avec activité inflammatoire prolongée, en particulier des formes systémiques. Elle peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution. Son dépistage par la recherche d'une protéinurie régulière est nécessaire. En l'absence de traitement, le pronostic vital est engagé.^{9,10}

Rémission ou persistance d'une maladie active

Une proportion importante de patients, de l'ordre de 50 %, ont une maladie toujours active à l'âge adulte. Ce risque dépend du type d'arthrite juvénile idiopathique. Ainsi, dans une étude portant sur 392 patients suivis au moins cinq ans et jusqu'à un âge supérieur à 8 ans, la chance d'être en rémission complète à 10 ans était estimée à 47 % dans le groupe des formes oligoarticulaires, mais seulement 37 % parmi les formes systémiques, 23 % parmi les formes polyarticulaires sans facteur rhumatoïde, et 6 % dans les formes polyarticulaires avec facteur rhumatoïde.¹¹ Dans une étude portant sur 80 patients ayant une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique dans l'enfance, et suivis en moyenne pendant 10,7 années, 9 patients seulement avaient eu une évolution monocyclique, avec au décours une rémission durable et des lésions ostéoarticulaires radiologiques absentes ou minimales (classe I de Steinbrocker); les 71 autres patients avaient une évolution par poussées successives de la maladie ou une maladie active en permanence, et 23 d'entre eux avaient développé des lésions radiologiques importantes (classe III de Steinbrocker).¹²

Pronostic fonctionnel, qualité de vie et paramètres sociaux

Le pronostic fonctionnel dépend en grande partie de la persistance ou non d'une maladie active, avec son cortège d'inflammation articulaire et de douleurs, mais également des séquelles liées à une atteinte articulaire sévère antérieure ou aux complications des traitements. La possibilité d'introduire de nouvelles biothérapies dont l'effet favorable sur les lésions structurales chez l'adulte a été montré permet de penser que le handicap chez les enfants risque d'être moins lourd dans le futur.

Certains facteurs initiaux de mauvais pronostic ont été reconnus. Le type d'arthrite détermine en partie le pronostic: les formes systémiques et les formes polyarticulaires d'emblée ont un moins bon pronostic articulaire que les formes oligoarticulaires, mais ces dernières concentrent la plupart des atteintes ophtalmologiques. Parmi les formes systémiques, une cortico-dépendance à 6 mois d'évolution de la maladie et l'existence de signes biologiques inflammatoires marqués sont de mauvais pronostic.¹³

Parmi les formes oligoarticulaires, le risque de développer secondairement une atteinte polyarticulaire, une « forme oligoarticulaire étendue », est accru en cas d'atteinte initiale d'une articulation du membre supérieur, notamment du poignet, en cas d'atteinte d'une cheville, en cas d'atteinte initiale de plus d'une articulation, tout particulièrement si l'atteinte est bilatérale et symétrique, et si la vitesse de sédimentation est élevée.¹⁴ Parmi les patients qui développent une uvéite, le risque d'uvéite sévère semble accru lorsqu'elle apparaît précocement, voire avant l'atteinte articulaire. En revanche, en cas d'uvéite unilatérale, le risque de bilatéralisation est pratiquement nul après un an d'évolution.

Parmi les formes polyarticulaires, celles avec facteur rhumatoïde ont un pronostic plus réservé, comme celui de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. La présence du HLA DR4, associée à

un moins bon pronostic dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, est également fréquemment rencontrée et probablement un facteur péjoratif dans la polyarthrite rhumatoïde à début juvénile. Les formes « sèches » de polyarthrite, caractérisées par une atteinte diffuse aux petites articulations des doigts avec peu d'épanchement synovial, semblent plus résistantes aux traitements. Les arthrites juvéniles idiopathiques associées aux enthésopathies ont un moins bon pronostic articulaire en cas d'atteinte articulaire de hanche ou chez les patients HLA B27. Les

arthrites juvéniles idiopathiques associées au psoriasis sont un groupe relativement hétérogène dont les facteurs initiaux de mauvais pronostic ne sont pas clairement individualisés.

Certains polymorphismes au niveau de régions chromosomiques impliquées dans la production de cytokines inflammatoires ou anti-inflammatoires ont également été signalés comme des facteurs pronostiques.¹⁰

Le retentissement des arthrites juvéniles idiopathiques sur la scolarité et l'intégration professionnelle est diversement apprécié. Vie familiale et fécon-

dité pourraient être dans une certaine mesure affectées chez les patients devenus adultes, encore que ces personnes ne se distinguent en rien des autres pour la plupart des indicateurs étudiés.¹⁵⁻¹⁷

CONCLUSION

Cette nouvelle approche du traitement des arthrites juvéniles idiopathiques devrait permettre de progresser encore, mais de réels progrès ont été enregistrés ces dernières années, en particulier pour les formes les plus sévères d'arthrite juvénile idiopathique. ■

SUMMARY Juvenile idiopathic arthritis. II. Treatment and prognosis

Immunosuppressants, including methotrexate and more recently anti-TNF α , have modified the prognosis of the most severe forms juvenile idiopathic arthritis. However, the therapeutic management is still challenging and adjuvant therapies, including physiotherapy, surgery, or even bisphosphonates and growth hormone, are still widely used to limit the negative impact of an extended general corticotherapy.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1289-93

RÉSUMÉ Arthrites juvéniles idiopathiques. II. Traitement et pronostic

Les immunosuppresseurs, dont le méthotrexate et plus récemment les anti-TNF α , ont transformé le pronostic des formes les plus sévères d'arthrites juvéniles idiopathiques dont la prise en charge thérapeutique reste cependant complexe et laisse une large place aux traitements adjuvants dont la physiothérapie, la chirurgie, voire aux biphosphonates et à l'hormone de croissance pour limiter les conséquences négatives d'une corticothérapie générale prolongée.

RÉFÉRENCES

- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
- Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856-7.
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
- Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al. Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol* 2003;30:2492-9.
- Prieur AM. Formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique. Aspects évolutifs. *Presse Med* 2000;29:503-9.
- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-4.
- Ansell BM. Prognosis in juvenile arthritis. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:27-33.
- Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:371-8.
- Oen K. Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:347-60.
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000;27:491-6.
- Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-601.
- Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1858-65.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-35.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1436-9.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1440-3.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.